

**RUSSIAN AGENCY
ON PATENTS AND TRADEMARKS**

**(12) SPECIFICATION OF INVENTION
TO THE PATENT OF THE RUSSIAN FEDERATION**

METHOD FOR TREATING THE CASES FOR VESICoureTERAL REFLUX

ABSTRACT

FIELD: medicine. **SUBSTANCE:** method involves introducing polyacrylamide hydrogel into ostium ureteris submucosa of an ureter on the injured side by means of injection until infiltrate roll is formed. Before endoscopic operation being done, the urinary bladder is filled with physiological salt solution to its physiological volume. The urinary bladder is catheterized for 24-28 h after the injection. Reversed urine flow is eliminated due to pressure upon the ureter being increased. **EFFECT:** avoided recurrences and postoperative complications.

DESCTRIPTION

The invention relates to medicine, and namely, to urology, and may be used for treating the cases of children's vesicoureteral reflux (VUR) of I – III degree.

... {*"Background of the invention" part follows*}

In recent years the injections of some substances into submucosa shell, such as a Teflon paste, an ox collagen [Kramer S.A.//Pediatric – 1990, - V. 85. - P. 872 – 878], have been used, as an alternative for the re-implantation method.

However, up till now, the question about the biological compatibility of these materials and their suitability for a prolong prevention of VUR is not clear.

...{*Most close prior art reference is described*}

The task of the invention is the prevention of relapses and reduction of the number of complicating disorders in the treatment of children's vesicoureteral reflux of I – III degree.

The set task is resolved by that, before the endoscopic operation, the bladder is filled with a physiological solution up to the physiological volume, and after that the injection of polyacrylamide gel "Interfall" is made into ostium ureteris submucosa of an ureter on the injured side until the infiltrate roll is formed having the height of 0.7 – 0.8 of the ostium ureteris diameter, and after that an urethral catheter is installed into the bladder for 24 – 48 hours locating the orifice in the region of the ureter.

In the last decade the hydrophilic polyacrylamide gel (PAAG) "Interfall" has received wide clinic use. This gel is produced by Kiev factory of medicinal preparations on the bases of developments of Ukrainian chemists and medical persons. The advantage of this plastic material is the gel-like consistence permitting to introduce it soft tissues by the method of injection by a syringe and a needle [First International symposium. Development and Introduction of New Polymeric Implantants for Plastic Surgery. – Ukraine, - Kiev, - 1996 – 61 pages).

... {Detailed description of the method and specific Examples follow}

CLAIMS

A method for treating of vesicoureteral reflux by injecting a biologically inert substance into ostium ureteris submucosa of an ureter, characterized in that the bladder is preliminary filled with a physiological solution up to the physiological volume, and the injection of polyacrylamide hydrogel "Interfall" is made on the injured side until the infiltrate roll is formed having the height of 0.7 – 0.8 of the ostium ureteris diameter, and, after that, an urethral catheter is installed, locating the orifice in the region of the ureter ostium, for 24 – 48 hours.



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 148 957⁽¹³⁾ C1
(51) МКП⁷ А 61 В 17/00, А 61 К 31/78

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98102165/14, 10.02.1998

(24) Дата начала действия патента: 10.02.1998

(46) Дата публикации: 20.05.2000

(56) Ссылки: 1. НЕМЕНОВА А.А. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса инъектированием тefлоновой пасты. Авторефер. канд.дисс. - М., 1991, с. 3 - 18.
2. RU 2067873 C1, 1996. 3. КЕБУЛАДЗЕ И.М. Восстановление формы и размеров молочной железы после радикальной мастэктомии с использованием биогеля ПААГ "Интерфалл". Маммология. 1996, N 3, с. 45 - 47. 4. ЛОПАТКИН Н.А. и соавт. Антирефлюксное введение тefлоновой пасты у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Кн. "Эндоскопическая хирургия и дистанционная литотрипсия". Под ред. В.Я.Симонова. - М., 1992, с. 25 - 29. 5. НИКОЛАЕВ В.В. и соавт. Оценка эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей путем эндоскопической имплантации тefлоновой пасты. Вестник Российской Академии медицинских наук. 1984, N 4, с. 6 - 8.

(98) Адрес для переписки:
344040, г.Ростов-на-Дону, ул. Лермонтовская
6, Корнееву А.В.

(71) Заявитель:

Скнар Александр Антонович,
Корнеев Александр Владимирович,
Мекертычан Юрий Иванович

(72) Изобретатель: Скнар А.А.,
Челурной Г.И., Корнеев А.В., Мекертычан
Ю.И., Макаров Г.А.

(73) Патентообладатель:
Скнар Александр Антонович,
Корнеев Александр Владимирович,
Мекертычан Юрий Иванович

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к урологии, и предназначено для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса I-III степени у детей. Полиакриламидный гидрогель "Интерфалл" вводят посредством инъекции в подслизистую устья мочеточника на стороне поражения до образования инфильтративного валика. Перед

эндоскопической операцией мочевой пузырь заполняют физраствором до физиологического объема. После инъекции на 24-48 ч мочевой пузырь катетеризируют. Способ позволяет устранить обратный ток мочи за счет увеличения давления на мочеточник. Это снижает число рецидивов и исключает послеоперационные осложнения.

RU 2 148 957 C1

RU 2 148 957 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 148 957** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 B 17/00, A 61 K 31/78**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 98102165/14, 10.02.1998

(24) Effective date for property rights: 10.02.1998

(46) Date of publication: 20.05.2000

(98) Mail address:
344040, g.Rostov-na-Donu, ul. Lermontovskaja
6, Korneevu A.V.

(71) Applicant:
Sknar Aleksandr Antonovich,
Korneev Aleksandr Vladimirovich,
Mekertychan Jurij Ivanovich

(72) Inventor: Sknar A.A.,
Chepurnoj G.I., Korneev A.V., Mekertychan
Ju.I., Makarov G.A.

(73) Proprietor:
Sknar Aleksandr Antonovich,
Korneev Aleksandr Vladimirovich,
Mekertychan Jurij Ivanovich

(54) METHOD FOR TREATING THE CASES OF VESICoureTERAL REFLUX

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves introducing polyacrylamide hydrogel into ostium ureteris submucosa of an ureter on the injured side by means of injection until infiltrate roll is formed. Before endoscopic operation being done, the urinary

bladder is filled with physiological salt solution to its physiological volume. The urinary bladder is catheterized for 24-28 h after the injection. Reversed urine flow is eliminated due to pressure upon the ureter being increased. EFFECT: avoided recurrences and postoperative complications.

RU 2 148 957 C1

RU 2 148 957 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к урологии, и может быть применено для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) I-III степени у детей.

Рефлюкс мочи из мочевого пузыря в мочеточник и лоханку почки обусловлен несостоятельностью клапанного механизма пузырно-мочеточникового сочленения, который в норме обеспечивает отток мочи только из мочеточника в мочевой пузырь.

Согласно классификации Heikel-Parkkulainen (1966 г.), которая взята за основу интернациональной классификации 1981 г. и принята в мировой педиатрической практике, различают 5 степеней ПМР: при I степени моча забрасывается до средней трети мочеточника, при II - до почечной лоханки, при III-IV - чашечно-лоханочную систему, при IV степени отмечается пиелозкстазия и огрубление сводов, при V - деформация чашечно-лоханочной системы, гидронефротические изменения.

В последние годы удельный вес патологии мочевой системы в структуре заболеваемости детей приобретает все большее значение вследствие тяжелых осложнений, ее сопровождающих. ПМР - одна из частых форм нарушения уродинамики у детей и одна из главных причин инфекции мочевыводящих путей: он выявляется при хроническом пиелонефрите в 25-60% случаев, а у детей с ПМР пиелонефрит имеется в 80-100% случаев. У 32-78% больных с ПМР существует угроза сморщивания почки на фоне хронического воспалительного процесса [Осипов И.Б., Джелиев И. Ш. //Педиатрия. - 1994. - N 6. - С. 22-24]. Рефлюксная нефропатия служит причиной 15-20% всех случаев терминальной почечной недостаточности у детей и подростков и важной причиной гипертензии у детей. Таким образом, лечение детей с ПМР имеет решающее значение, так как его несвоевременность увеличивает риск возникновения и осложнения сопутствующих заболеваний. Так, например, у детей, получавших неадекватное лечение, частота сморщивания почек составила 17%, а у детей, получавших своевременное лечение, - 4,5% [Winberg J. et al. // Pediat. Clin. N. Amer. - 1982. - Vol.29. - P. 801-814].

По мнению большинства авторов, при I-II степенях ПМР достаточно осуществлять консервативное лечение противобактериальными препаратами [Педиатрия, руководство, 1993] в сочетании с физиотерапевтическими процедурами (СВЧ, УВЧ-токи, электрофорез, фитотерапия) [Осипов И.Б., Джелиев И.Ш. //Педиатрия. -1994. - N 6. - С. 22-24]. Обычно используют общепринятые схемы лечения пиелонефрита. Больным с хроническим циститом проводят дополнительно местное лечение (инстилляции с маслом шиповника и облепихи, отваром ромашки, 1%-ным раствором колларгола), СВЧ, УВЧ, электрофорез с фурагином, фурадоном, фитотерапию (лекарственный чай, клюквенный морс, отвары шиповника, овса, петрушки). При гиперрефлекторном мочевом пузыре используют антихолинергические препараты (атропин и его группа), коферменты, витамины. Достаточно эффективным является воздействие ультразвука и диадинамических токов на

область мочевого пузыря и мочеточников, парафиновые аппликации, озокерит. При гипорефлекторном мочевом пузыре используют М-холиномиметики или анитихолинэстеразные препараты, ГБО. При этом следует быть уверенным в том, что во время этого лечения не произойдет дальнейших ухудшений функции почек. В противном случае длительное лечение рефлюкса может привести к постепенной гибели функции почки. Профилактическое лечение антибиотиками может быть продолжено от 6 месяцев до 2 лет.

Однако краткие курсы антибактериальной терапии эффективны только в отношении микроорганизмов низкой вирулентности, но возможна реколонизация микроорганизмами с выраженной вирулентностью, в то же время длительное лечение антибиотиками способствует развитию побочных эффектов (снижается функциональная способность почки). Данный вид лечения вызывает положительный эффект у 72,1% больных с ПМР I-II степени. У детей с ПМР III степени эффективность антибактериальной терапии всего 28% [Осипов И.Б., Джелиев И.Ш. //Педиатрия. - 1994. - N 6. - С. 22-24].

Кроме того, доказан высокий риск развития рефлюкса нефропатии при консервативном лечении детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом высокой степени [Ширяев Н. Д. ПМР у детей: оценка результатов терапии: Автореф. дис. докт. мед. наук. - М. - 23 с.]. Критерием оценки эффективности комплексной консервативной терапии являются результаты обследования больного через 6-8 месяцев лечения: нормализация мочи, ликвидация воспалительного процесса в мочевом пузыре, восстановление функции сфинктерного аппарата устьев мочеточника, исчезновение или уменьшение рефлюкса, стабилизация пиелонефритического процесса. Как показывает практика ведущих урологов [Пугачев А.Г. // Урология и педиатрия. - 1989. - N 1. - С. 9-13] рецидив заболевания при консервативном лечении наблюдается в 55% случаев.

При III степени ПМР более 50% детей нуждается в хирургическом лечении, однако высокой эффективностью обладает электростимуляция уретерovesикального соустья (а. с. N 1558424, 1990 г.). Сущность способа состоит в том, что у детей проводят электростимуляцию уретерovesикального соустья на стороне поражения импульсным током с частотой 4-5 Гц при длительности импульса 8 мс, частоте заполнения 2,5 кГц и амплитудных значениях тока 2,5-25,0 мА, причем электростимуляцию осуществляют при помощи электрода - катетера, который вводят в устье мочеточника на длину подслизистого отдела мочеточника.

Данный способ позволяет достигнуть положительной динамики ПМР в 71,4% случаев, причем в 45,2% - полного его исчезновения. К недостаткам данного метода можно отнести длительность (курс 4-5 процедур через день при одностороннем ПМР, 8-10 процедур через день при двустороннем рефлюксе), возможность осложнений частой цистоскопии.

Кроме того, если не удается достигнуть положительных результатов за короткий срок (1,5-2 месяца), то необходимо осуществить

оперативную коррекцию, так как длительная электростимуляция может привести к еще большему нарушению функции почки вследствие постоянно действующего рефлюксогенного удара на нее [Пугачев А.Г. // Урология и педиатрия. - 1989. - N 1. - С. 9-13].

Во всех случаях рефлюкса IV и V степеней спонтанное выздоровление маловероятно, поэтому проводят раннее хирургическое лечение после профилактики и подтверждения персистирования рефлюкса.

Главным принципом хирургических операций является создание пассивного клапана за счет длинного узкого внутрипузырного подслизистого канала в мочевом пузыре.

Традиционно применяют методики Лиха-Греугара и Политано-Лидтбеттера - экстравезикальная и трансвезикальная пластика.

Метод Лиха был описан Lich в 1961 г.: производят разрез мышечного слоя на боковой поверхности мочевого пузыря без вскрытия его слизистой оболочки. Длина разреза должна соответствовать длине выделенного дистального отдела мочеточника. Осуществляют тщательный гемостаз. В образовавшийся канал помещают мобилизованный участок мочеточника, который прикрывают мышечными стенками канала, ушивают их узловыми кетгутowymi швами. W. Gregaig в 1964 г. модифицировал метод Лиха для выполнения антирефлюксных операций при сужении в пузырно-мочеточниковом сегменте. В этом случае рассекают мочеточник на участке сужения и вскрывают слизистую оболочку мочевого пузыря. Затем края рассеченной стенки мочеточника сшивают со слизистой оболочкой пузыря. Далее по методу Лиха укладывают мобилизованную часть мочеточника и канал ушивают.

Операция Политано-Лидтбеттера описана в литературе еще в 1958 г., и с успехом применяется до настоящего времени. Сущность метода состоит в том, что устье мочеточника циркулярным разрезом выделяют вместе с интрамуральной частью до наружной стенки пузыря. Предварительно в мочеточник вводят катетер, который помогает выделению этого отрезка мочеточника. Длина мобилизованной части 3-5 см. В 3 см выше устья вскрывают слизистую оболочку, через ее дефект зажим проводится через мышечную стенку, захватывается мобилизованный мочеточник и выводится внутрь мочевого пузыря. Далее создают тоннель под слизистой оболочкой пузыря до места расположения устья этого мочеточника, по которому он и проводится. В последующем мочеточник подшивается кетгутowymi швами в области старого устья. Ушивают дефект мышечного слоя и слизистой оболочки [Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. - ПМР. - 1990. - С. 68-74].

Существенным недостатком данной операции является то, что она производится полностью интравезикально, что может явиться причиной развития ряда осложнений, таких как проведение мочеточника через брюшную полость или под очень острым углом в мочевой пузырь, что приведет впоследствии к нарушению уродинамики. Число рецидивов до 50%.

Наиболее перспективной в последние

годы принято считать операцию Козна. Сущность метода состоит в том, что катетер вводят в устье мочеточника, фиксируют одним узловым швом к слизистой оболочке пузыря. Вокруг устья вырезают площадку диаметром 1,5-2 см, производят мобилизацию интрамуральной части мочеточника (до 3-5 см). Параллельно межмочеточниковой складке тупо в поперечном направлении создают подслизистый канал. Через него проводят мобилизованный мочеточник. Накладывают узловые кетгутсовые швы между ранее выделенной слизистой оболочкой мочевого пузыря вместе с устьем и слизистой оболочкой вновь созданного устья, располагающегося выше контрлатерального. Область старого устья ушивают [Пугачев А.Г. // Урология и педиатрия. - 1989. - N 1. - С. 9-13].

Недостатки данного метода состоят в том, что при значительной дилатации, используя только интравезикальный доступ, невозможно моделировать мочеточник на нужную длину, кроме того, некоторые клиницисты считают, что после выполнения операции по Козну сохраняется склерозированный дистальный отдел мочеточника и значительно затрудняется ретроградная катетеризация мочевого пузыря. Число рецидивов до 10%. Данная операция позволяет повысить результативность хирургического лечения ПМР до 98% [Абрамов К.С. Клинико-иммунологическая эффективность хирургической коррекции двухстороннего ПМР. Автореф. канд. дисс.: М. -1990. - С. 19]. В целом положительный эффект антирефлюксных операций был отмечен в 92,9% случаев [Осипов И.Б., Джалиев И.Ш. // Педиатрия. - 1994. - N 6. - С. 22-24].

Осложнения операций включают в себя 1) патологические процессы, возникающие в месте проведения операции: воспаление, некроз дистального отдела мочеточника с образованием свищей, стенозы этого отдела и т.д.;

2) ранний рецидив ПМР на стороне операций, возникновение контрлатерального рефлюкса;

3) воспалительные осложнения: цистит, пиелонефрит;

4) общехирургические осложнения: кровотечение из операционной раны, ее нагноение.

Диапазон лечебных мероприятий в урологии значительно расширился с появлением современных эндоскопов. Трансуретральная лечебная эндоскопия позволяет избежать обширных операций, длительного эпицистостомического дренирования и способствует профилактике воспалительных заболеваний мочевых путей.

Количество осложнений трансуретральной хирургии значительно меньше, чем при открытых операционных вмешательствах, однако они существуют в виде вторичного кровотечения, различных травм мочевого пузыря [Руководство по клинической эндоскопии. -1985. -189 с.].

Однако прогресс эндоскопии в урологии, достигнутый за последнее столетие, и появление новых инструментов и методов лечения свидетельствуют о перспективности данного метода.

Кроме вышеперечисленных операций эффективной может быть реимплантация мочеточников, позволяющая восстановить

проходимость верхних мочевыводящих путей, хотя вопрос о ее положительном влиянии на сохранение почечных функций, развитие почек, предупреждение прогрессирования хронического патологического процесса является дискуссионным [Lemer G.R. et al.// *Pediat. clin. N. Amer.*- 1987.- V. 34.- P. 747-770].

В последние годы в качестве альтернативного для реимплантации метода стали использовать инъекции в подслизистую оболочку некоторых веществ, таких как тефлоновая паста, бычий коллаген [Kramer S.A.//*Pediatric.*- 1990.- V. 85. - P. 872-878].

Однако до сих пор не выяснен вопрос о биологической совместимости этих материалов и их пригодности для длительного предупреждения ПМР.

Установлено, в частности, что тефлоновая паста при имплантации может вызывать воспалительные реакции, а бычий коллаген - аллергические, что приводит к возникновению послеоперационных осложнений [Beck Ch. L. // *Larincol/Phimol.* Otol.- 1980.- Bd.59.- N 11.- P. 715-718].

Кроме того, наблюдение за отдаленными результатами после имплантации выявило такой вид осложнения, как смещение имплантата медиально и дистально, что приводит к нарушению уродинамики.

В последнее время появились краткие сообщения об использовании для лечения ПМР II-IV степени нового имплантата "Дефлюкса", который состоит из частиц декстраномера в натрий гиалуронане, однако ему присущи те же недостатки, что и вышеперечисленным имплантатам [Carpozza N. et al.//VIII Европейский съезд урологов. - Рим.- 1997.- С. 9].

Прототипом изобретения выбран способ лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с помощью тефлоновой пасты "Политек" [VII Европейский конгресс, 1986].

Сущность способа состоит в том, что пасту вводят в количестве 0,3-1 мл путем инъекции специальным шприцем выше устья мочеточника под слизистую оболочку мочевого пузыря на уровне 6 ч под визуальным контролем, что позволяет удлинить интрамуральный отдел мочеточника. Положительные результаты получены у 85-90% с врожденным ПМР II степени.

Недостатком данного способа является, как уже указывалось выше, возникновение послеоперационных осложнений и рецидивов, кроме того, проблематична эффективность этого способа при ПМР III степени.

Указанные недостатки устраняются в заявленном изобретении.

Задача изобретения - профилактика рецидивов и снижение количества осложнений при лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса I-III степени у детей.

Поставленная задача решается тем, что перед эндоскопической операцией мочевой пузырь заполняют физраствором до физиологического объема, после чего осуществляют инъекцию полиакриламидным гелем "Интерфалл" в подслизистую оболочку устья мочеточника на стороне поражения до образования инфильтративного валика высотой, составляющей 0,7-0,8 диаметра устья мочеточника, после чего устанавливают

уретральный катетер в мочевой пузырь, располагая отверстие в области мочеточника на 24-48 ч.

В последнее десятилетие широкое клиническое применение получил гидрофильный полиакриламидный гель ПААГ "Интерфалл", выпускаемый Киевским заводом медицинских препаратов на базе разработок украинских химиков и медиков. Преимуществом данного пластического материала является желеобразная консистенция, позволяющая вводить его в мягкие ткани инъекционным способом с помощью шприца и иглы [I Международный симпозиум. Разработка и внедрение новых полимерных имплантатов для пластической хирургии.- Украина.- Киев.- 1996.- 61 с.].

В сравнении с используемой для эндопротезирования пастой, состоящей из диспергированных в глицерине микрочастиц тефлона [Berghaus A.// *N.N.O.*- 1987. - Bd. 35, N 6, p.227-233], или использующимся для тех же целей водным раствором высокоочищенного деградированного по степени полимеризации бычьего коллагена [Ford Ch. et al. // *Laryn Coscore.*- 1984.- N 94, p. 513-518] предлагаемый гидрогель обеспечивает:

1. Более стойкий, исключающий потребность в повторном эндопротезировании клинический эффект, обусловленный тем, что поперечно-сшитый полиакриламид в любом имплантате из гидрогеля по существу является одной гигантской макромолекулой. Он не рассасывается, не отторгается, не фрагментируется, не подвергается деструкции и, кроме того, хорошо удерживает воду как дисперсионную среду.

2. Отсутствие выраженных асептических реакций, которые наблюдаются при введении тефлоновой пасты и отсутствие аллергических реакций как на сезонный бычий коллаген.

Гистологические наблюдения, проведенные на животных, показывают, что гидрогель ПААГ "Интерфалл" вызывает умеренно выраженные реактивные явления в окружающих тканях только в первые две недели наблюдения.

Альтернативного изменения в виде мукоидного и фиброидного набухания, гиалиноза, некролиза и некроза не отмечается, также не отмечаются и гранулемы инородного тела с гигантскими клетками рассасывания инородных тел. Процесс адаптации окружающих тканей ограничивается процессами организации в виде формирования нежнотканевой капсулы. Эти признаки характерны для инертного инородного тела и свидетельствуют о том, что гель ПААГ "Интерфалл" с морфологической точки зрения является малореактивным материалом [I Международный симпозиум. Разработка и внедрение новых полимерных имплантатов для пластической хирургии.- Украина. - Киев.- 1996.- 61 с.].

При введении геля не обнаруживается признаков расстройств кровообращения в виде полнокровия сосудов или их запустевания, кровоизлияния, отека, предстатита, стаза, тромбоза, ишемии, инфаркта и эмболии. Все эти выявленные в процессе экспериментальных исследований

свойства геля ПААГ "Интерфалл" позволяют значительно снизить число послеоперационных осложнений при его применении. Кроме того, данный гидрогель не подвергается рассасыванию, фрагментации и отторжению. Он постоянно присутствует в месте его введения, окруженный тонкой соединительнотканной капсулой, состоящей из 1-2 рядов клеток типа фиброцитов и соединительнотканых волокон, что предотвращает его распространение по межтканевым щелям и попадание в просветы сосудов, что исключает попадание в кровь и лимфу частичек геля и закупорку ими кровеносных и лимфатических сосудов, что подтверждается отсутствием частичек геля в регионарных лимфатических узлах, междуглазничных пространствах, а также легких. Эти свойства геля обуславливают надежность и клиническую эффективность при его использовании для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса: при введении ПААГ "Интерфалл" в подслизистую область устья мочеточника имплантант действует в качестве особой нагрузки для увеличения давления на мочеточник, в результате чего устраняется обратный ток мочи. Объем вводимого геля выбирается индивидуально в каждом конкретном случае, при этом установлено, что образованный после введения геля инфильтративный валик должен составлять 0,7-0,8 диаметра устья мочеточника. Такое соотношение позволяет обеспечить беспрепятственный физиологический пассаж мочи из мочеточника и предотвратить рецидив заболевания.

Устье мочеточника - своеобразный клапан, в котором передняя стенка интрамурального отдела, практически лишенная мышечных волокон, при постепенном повышении внутрипузырного давления прижимается к задней мышечной стенке, что препятствует регургитации мочи в мочеточник. Вследствие этой особенности предварительное заполнение мочевого пузыря физиологическим раствором до физиологического объема позволяет повысить точность манипуляций при трансуретральном эндоскопическом введении геля и облегчить визуальный контроль за их эффективностью (сохранение пассажа мочи из мочеточника, отсутствие кровотечения). Кроме того, в процессе наполнения мочевого пузыря происходит удлинение подслизистого тоннеля, в результате чего усиливается антирефлюксный механизм.

Послеоперационная уретральная катетеризация мочевого пузыря на 24-48 ч с расположением отверстия в области устья мочеточника позволяет поддерживать низкое внутрипузырное давление, снять напряжение мочевого пузыря в послеоперационный период и тем самым ускорить образование тонкостенной соединительной капсулы вокруг введенного имплантанта, что также служит профилактикой рецидивов заболевания.

Таким образом, существенные отличительные признаки изобретения обеспечивают достижение технического результата.

Подробное описание способа и примеры его конкретного выполнения.

Способ осуществляют следующим образом. Трансуретральное эндоскопическое вмешательство производят на урологическом

кресле с фиксацией нижних конечностей на подставках под общей анестезией. После обработки наружных покровов растворами антисептиков наружные половые органы обкладывают стерильным бельем. Все манипуляции производят уретроцистоскопом фирмы Storz.

Эндоскоп вводят в уретру, в мочевой пузырь, который предварительно заполняют физраствором до физиологического объема. Исследуют слизистую мочевого пузыря, устье мочеточника, его расположение, подслизистый отдел мочеточника с последующим выбором места имплантации.

По каналу цистоскопа вводят эндоскопическую иглу (длина от края катетера до кончика иглы - 1 см) с мандреном и делают вкол в заранее выбранное место подслизистой устья мочеточника. Наиболее рациональным местом введения является точка на расстоянии 1-3 мм от нижнего края устья. Убедившись, что вкол сделан правильно, удаляют мандрен, соединяют эндоскопическую иглу со шприцем, наполненным полиакриламидным гелем ПААГ "Интерфалл", затем надевают его на специальное приспособление типа "пистолет" и выдавливают небольшое количество геля. Если игла введена правильно, то при введении гидрогель образует инфильтративный валик в подслизистом слое устья мочеточника. Введение геля осуществляют до тех пор, пока высота инфильтративного валика не составит 0,7-0,8 диаметра устья мочеточника, обычно это 0,3-1,0 мл. Для выяснения пассажа мочи из почек производят хромоцистоскопию - внутривенно вводят 0,5 мл 0,4%-ного раствора индигокармина.

Убедившись, что пассаж мочи сохранен и нет кровотечения (в случаях кровотечения из слизистой производят электрокоагуляцию), иглу и цистоскоп удаляют. В мочевой пузырь устанавливают уретральный катетер, располагая отверстие в области устья мочеточника. Катетер типа Фолея размером, соответствующим возрасту ребенка (обычно N 10-14 по шкале Шарьера), устанавливают на 24-48 ч, после чего катетер удаляют. При двухстороннем рефлюксе аналогичную манипуляцию проводят через 1-6 недель или одномоментно.

Нахождение в стационаре - 3 суток. Дополнительно ребенку назначают общепринятую антибактериальную терапию в течение 1-3 месяцев.

Критериями эффективности проведенного лечения служат исчезновение или уменьшение расстройств мочеиспускания, отсутствие рецидивов воспалительных заболеваний.

Оценка результатов производится с помощью следующих методов.

1. Исследование посева мочи ежемесячно в течение 3 месяцев после операции, а затем каждые 3 месяца.

2. Почечные функциональные тесты - определение мочевины и креатинина, клиренса эндогенного креатинина, максимальной осмолярности мочи - раз в год.

3. Экскреторная урография - через 6-8 месяцев после операции.

4. Микционная цистография через 1-1,5 года после операции (только по показаниям).

5. УЗИ или радиоизотопное исследование

через 6-8 месяцев после операции.

Пример 1. Ребенок С-н, 8 лет. Диагноз: активный пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени слева, хронический пиелонефрит. Поступил в урологическое отделение ОДБ 25.04.97 г. Жалобы на недержание мочи днем на высоте императивных позывов. Число мочеиспусканий 10-15, эффективный объем в среднем 40 мл. На ретроградной цистометрии: объем мочевого пузыря 73 мл, тонус детрузора 1,85, порог чувствительности 31 мл.

Лабораторные исследования: анализ мочи от 25.04.97 г. - белок 0,033%, мочевины - 4,7 ммоль/л, креатинин - 77 мкмоль/л, лейкоциты - 8-10х.

28.04.97 г. Проведено оперативное лечение по заявляемому способу (протокол N 343). Введен полиакриламидный гель "Интерфалл", сформирован инфильтративный валик высотой, составляющей 0,7 диаметра устья мочеточника. Послеоперационный период протекал гладко.

29.04.97 г. УЗИ мочевого пузыря.

Заключение: признаки ПМР не определяются.

30.04. Ребенок выписан из урологического отделения с полным устранением ПМР слева. Проводилось наблюдение.

27.10.97 г. Контрольный осмотр через 6 месяцев.

Жалоб нет.

УЗИ - признаков ПМР не обнаружено.

Анализ крови: креатинин 79 мкмоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л.

Анализ мочи: белок - отсутствует, лейкоциты - 0-0-1х, эритроциты - нет.

Таким образом, операция, проведенная по поводу ПМР III степени, разработанная с применением ПААГ "Интерфалл" описанным выше методом, привела к полному выздоровлению.

Пример 2. Ребенок И-в, 10 лет 11 мес. Поступил в урологическое отделение ОДБ 15.09.97 г. Диагноз - двухсторонний ПМР III степени, вторичный хронический пиелонефрит, катаральный цистит. Жалобы на ночное недержание мочи. Из анамнеза: в течение 6 лет проводилось лечение уросептиками, периодически явление пиелонефрита и дисфункции мочевого пузыря уменьшались, но затем заболевание возобновлялось.

Лабораторные исследования.

Анализ мочи: белок - следы, лейкоциты - 12-14х, эритроциты - 1-2 измен., эпителий - 10-15х.

Анализ крови: мочевины - 6,8 ммоль/л, креатинин - 90 мкмоль/л.

16.09.97 г. УЗИ - двухсторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

17.09.97 г. Проведено оперативное лечение по заявляемому способу (протокол N 368). Проведено двухстороннее введение геля ПААГ "Интерфалл" до образования инфильтративного валика высотой, составляющей 0,8 диаметра левого устья мочеточника и 0,75 диаметра правого устья мочеточника.

19.09.97 г. Проведено УЗИ, при котором признаков ПМР и нарушения оттока мочи из обеих почек нет.

Выписан под наблюдение участкового уролога. Контрольное обследование через 3 месяца.

15.12.97 г. Контрольный осмотр.

Жалоб нет.

УЗИ - признаки ПМР не обнаружены.

Цистография - ПМР нет.

Лабораторные данные.

5 Анализ крови: креатинин - 73 мкмоль/л, мочевины - 5,8 ммоль/л.

Анализ мочи: белок отсутствует, лейкоциты - 0-0-1х, эритроциты - нет.

10 Данный пример подтверждает получение положительного результата в случае проведения операции предложенным методом. Полностью устранен двухсторонний ПМР III степени, что подтверждается результатами УЗИ и исследованиями крови и мочи.

15 Пример 3. Ребенок М-ко, 1 год 11 мес. Поступил в урологическое отделение ОДБ 10.09.97 г.

Диагноз - пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс I степени справа, хронический пиелонефрит.

20 Жалобы на редкое мочеиспускание малыми порциями.

Из анамнеза: в течение 6 месяцев проводилось консервативное лечение пиелонефрита.

25 10.09.97 г. Цистоскопия. Заключение - зияние устья мочеточника справа.

Лабораторные исследования.

Анализ крови: креатинин - 68 мкмоль/л, мочевины - 6,7 ммоль/л.

30 Анализ мочи: белок - 0,033 г/л, лейкоциты - 1-2х, эритроциты - 10-15х.

11.09.97 г. Произведена операция по заявляемому способу (протокол N 360). Введен ПААГ "Интерфалл" до образования инфильтративного валика высотой, составляющей 0,8 диаметра устья мочеточника. Операция прошла без осложнений. Ребенок выписан из отделения под контроль участкового уролога. Контрольный осмотр через 3 месяца.

1.12.97 г. Контрольное обследование. Жалоб нет.

40 УЗИ - признаков ПМР не обнаружено. Цистоскопия - устье мочеточника нормальное как слева, так и справа.

Лабораторные обследования.

45 Анализ крови: креатинин - 88 мкмоль/л, мочевины - 5,3 ммоль/л.

Анализ мочи соответствует норме.

50 Данный пример также подтверждает 100%-ную возможность устранения ПМР при помощи эндоскопического протезирования ПААГ "Интерфалл". Полученные результаты лабораторного исследования крови и мочи свидетельствовали о полном выздоровлении ребенка.

55 Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса I-III степени по заявляемой методике проведено на 167 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет. Послеоперационных осложнений ни в одном случае не было. Наблюдение за больными в течение 1 года выявило исчезновение рефлюкса у 92 детей, его уменьшение до I степени у 54 детей, рецидив выявлен у 14 детей, которым успешно проведено повторное введение имплантата, приведшее к исчезновению рефлюкса, а 7 детей оперировано по Козу.

60 При введении геля макро- и микроскопических признаков кальциноза в местах введения не обнаружено. Явления клеточного и тканевого атипии через 6

месяцев после введения геля не определяются. Начиная с трех месяцев происходит полное восстановление структуры нервных волокон и их окончаний.

Каких-либо признаков канцерогенного воздействия биогеля ПААГ "Интерфалл" на ткани, которое могло бы выражаться тканевым и клеточным атитумом, клеточной пролиферацией не выявлено.

Показатели исследования мочи и крови в пределах нормы. Посев мочи не выявил наличия микробной флоры, показатели ретроградной цистометрии в норме.

Таким образом, заявленный способ лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса путем введения в качестве имплантата полиакриламидного геля "Интерфалл" обладает достаточно высокой клинической эффективностью, позволяет снизить число рецидивов и полностью исключить послеоперационные осложнения. Успешное применение заявляемого способа для лечения ПМР I степени (при сложившейся

практике консервативного лечения) позволяет не только снизить медикаментозную нагрузку на детский организм, но и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболеваний. Противопоказаний к применению ПААГ "Интерфалл" не выявлено, в связи с чем способ может широко применяться в урологической практике.

Формула изобретения:

Способ лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса путем инъекции в подслизистую оболочку устья мочеточника биологически инертного вещества, отличающийся тем, что предварительно мочевой пузырь заполняют физраствором до физиологического объема, а инъекцию осуществляют на стороне поражения полиакриламидным гидрогелем "Интерфалл" до образования инфильтративного валика высотой, составляющей 0,7 - 0,8 от диаметра устья мочеточника, после чего устанавливают уретральный катетер, располагая отверстие в области устья мочеточника на 24 - 48 ч.

25

30

35

40

45

50

55

60

-8-

RU 2148957 C1

RU 2148957 C1